

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 82100238.3

51 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 143/822  
 A 61 K 31/18

22 Anmeldetag: 14.01.82

30 Priorität: 27.01.81 DE 3103372

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 04.08.82 Patentblatt 82/31

84 Benannte Vertragsstaaten:  
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin  
 und Bergkamen  
 Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11  
 D-1000 Berlin 65(DE)

72 Erfinder: Schröder, Eberhard, Dr.  
 Verstorben(DE)

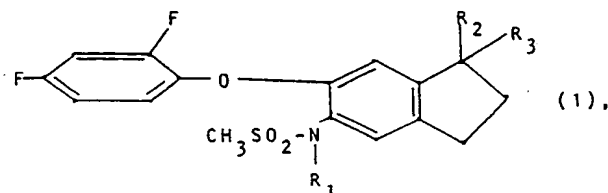
72 Erfinder: Rufer, Clemens, Dr.  
 Westhofener Weg 46  
 D-1000 Berlin 38(DE)

72 Erfinder: Böttcher, Irmgard, Dr.  
 Frobenstrasse 46  
 CH-4000 Basel(CH)

72 Erfinder: Kapp, Joachim-Friedrich, Dr.  
 40 Dogwood Lane  
 Princeton, NJ 08546(US)

54 Neue Indanyl-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung.

57 Indanyl-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methansulfonylgruppe, oder eine Acetylgruppe darstellt und worin

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gemeinsam eine Oxogruppe, eine Oximinogruppe oder zwei Wasserstoffatome oder R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>3</sub> eine Hydroxygruppe oder eine Aminogruppe bedeuten und falls R<sub>3</sub> eine Aminogruppe darstellt, deren Salze physiologisch unbedenklicher Säuren, sind pharmakologisch wirksame Substanzen.

Die Erfindung betrifft neue Indanyl-Derivate gemäß Patentanspruch 1, ein Verfahren zu ihrer Herstellung gemäß Patentanspruch 9 und pharmazeutische Präparate gemäß Patentanspruch 8, die diese Indanyl-Derivate als Wirkstoff enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Indanyl-Derivate kann unter den Bedingungen durchgeführt werden, die in der Europäischen Patentanmeldung 0009 554 beschrieben sind. Gegenüber den in dieser Anmeldung beschriebenen Indanyl-Derivaten (mit Ausnahme von Verbindungen der allgemeinen Formel I mit  $R_2$  und  $R_3$  in der Bedeutung einer Oximinogruppe, die vorzugsweise als Zwischenprodukte verwendet werden) zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine überlegene Wirksamkeit aus, wie die Ergebnisse des nachfolgend beschriebenen Adjuvans Arthritis-Tests zeigen:

Es werden weibliche und männliche Ratten des Stammes Lewis (LEW) in der Gewichtsspanne zwischen 110-190 g verwendet. Die Tiere erhalten Trinkwasser und Altromin-Preßfutter ad libitum.

Für jede Dosisgruppe werden 10 Ratten eingesetzt.

*Mycobacterium butyricum* der Firma Difko, Detroit wird als Reizmittel verwandt. Eine Suspension von 0,5 mg *Mycobacterium butyricum* in 0,1 ml dünnflüssigem Paraffin (DAB 7) wird in die rechte Hinterpfote subplantar injiziert.

Die Testsubstanzen werden vom 11. Versuchstag an täglich über 4 Tage oral gegeben. Die Substanzen werden als klare wässrige Lösung oder als Kristallsuspension unter Zusatz von Myrj 53 (85 mg %) in isotonischer Natriumchlorid-Lösung verabreicht.

Die Ratten werden in bezug auf ihr Körpergewicht möglichst gleichmäßig in verschiedene Gruppen eingeteilt. Nach plethysmographischer Volumenmessung der rechten Hinterpfote wird in diese subplantar 0,1 ml Adjuvans injiziert.

Die rechten Hinterpfoten werden vom 14. Versuchstag bis zu Versuchsende gemessen. Die Versuchsdauer beträgt drei Wochen.

Bestimmt wird die Abheilung der rechten Pfote des Tieres in Abhängigkeit von der applizierten Dosis an Testsubstanz.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die in diesem Test erhaltenen Ergebnisse der erfindungsgemäßen Verbindungen 3 bis 5 im Vergleich zu den aus der Europäischen Patentanmeldung 0 009 554 bekannten strukturanalogen Indanyl-Derivaten 1 und 2. Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen bei so niedriger Dosierung gut wirksam sind, bei denen die Vergleichssubstanzen praktisch keine Wirksamkeit zeigen.

| Nr. | S u b s t a n z  | Substanz<br>mg/kg Tier | % Abheilung der<br>rechten Pfote |
|-----|--|------------------------|----------------------------------|
| 1   | N-[6-(4-Fluorphenoxy)-5-indanyl]-<br>methansulfonamid              | 4 x 0,1<br>4 x 0,3     | 0<br>0                           |
| 2   | N-[6-(2,4-Dichlorphenoxy)-5-indanyl]-<br>methansulfonamid          | 4 x 0,1<br>4 x 0,3     | 0<br>3                           |
| 3   | N-[6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-indanyl]-<br>methansulfonamid          | 4 x 0,1<br>4 x 0,3     | 33<br>40                         |
| 4   | N-Acetyl-N-[6-(2,4-difluorphenoxy)-5-<br>indanyl]-methansulfonamid | 4 x 0,1<br>4 x 0,3     | 28<br>38                         |
| 5   | 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-methylau-<br>fonyl-1-indanon              | 4 x 0,1<br>4 x 0,3     | 36<br>42                         |

Somit eignen sich die neuen Verbindungen in Kombination mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägermitteln zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (wie der Osteoarthritis oder ankylosierenden Spondylitis) Asthma bronchiale, Heufieber u.a..

Bemerkenswert ist ferner, daß sich die Imidazol-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 darüberhinaus auch zur Behandlung von Migräne und von Dysmenorrhoe eignen und das Thromboserisiko mindern.

Überraschenderweise gibt es unter den erfindungsgemäßen Indanyl-Derivaten auch solche, die zusätzlich zur antiinflammatorischen Wirksamkeit noch eine ausgeprägte anti-ulcerogene sowie tumorhemmende Wirksamkeit besitzen.

Die Herstellung der Arzneimittelspezialitäten erfolgt in üblicher Weise, indem man die Wirkstoffe mit geeigneten Zusätzen, Trägersubstanzen und Geschmackskorrigentien in die gewünschten Applikationsformen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Lösungen, Inhalationsmitteln usw. überführt.

Für die orale Anwendung eignen sich insbesondere Tabletten, Dragees und Kapseln, welche beispielsweise 1 bis 250 mg Wirkstoff und 50 mg bis 2 g pharmakologisch unwirksamen Trägers, wie zum Beispiel Laktose, Amylose, Talkum, Gelatine, Magnesiumstearat und ähnliches, sowie die üblichen Zusätze enthalten.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

Beispiel 1

- a) 10,1 g 5-Brom-6-nitroindan, 4,1 g Kupfer(I)-chlorid, 7,1 g Kalium-tert.-butanolat und 8,5 g 2,4-Difluorphenol werden in 210 ml tert.-Butanol 7 Stunden gekocht. Kühlen, Verdünnen mit Äther, Filtrieren, Einengen, Aufnehmen des Rückstandes in Äther, Waschen der ätherischen Lösung mit 1 n Salzsäure sowie Trocknen und Einengen ergibt 10,5 g Rohprodukt, das über eine Kieselgelsäule mit Hexan-Ethylacetat chromatographiert wird. Ausbeute 6,3 g an 5-(2,4-Difluorphenoxy)-6-nitroindan vom Schmelzpunkt 65 bis 68° C (aus Hexan).
- b) 14,6 g 5-(2,4-Difluorphenoxy)-6-nitroindan werden in 300 ml Dioxan-Ether 1:1 mit 10 g Raney-Nickel und anschließend bei 40° C mit 4,86 ml Hydrazinhydrat versetzt. Nach weiteren 30 Minuten bei 50° C und 30 Minuten am Rückfluß wird gekühlt, filtriert und eingeeengt. Ausbeute 13 g an rohem 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-indanylam in.
- c) 13,1 g 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-indanylam in 60 ml Pyridin werden bei 0° C mit 4,0 ml Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 3 Stunden bei 0° C und 16 Stunden bei 20° C wird eingeeengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit 1 n Salzsäure gewaschen und eingeeengt. Umkristallisation des Rückstandes aus Ethanol ergibt 8,1 g N-[6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-indanyl]-methansulfonamid vom Schmelzpunkt 85 bis 87° C.

Beispiel 2

3 g N-[6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-indanyl]-methansulfonamid in 30 ml Pyridin werden bei 0° C in 10 Minuten unter Stickstoff mit 1,5 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 3 Stunden

bei 0° C und 13 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Es wird eingeeengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, dreimal mit 1 n Salzsäure und einmal mit Wasser ausgeschüttelt, die organische Phase über Calciumsulfat getrocknet, eingeeengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,1 g N-Acetyl-N-[6-(2,4-difluorphenoxy)-5-indanyl-methansulfonamid vom Schmelzpunkt 160° C.

### Beispiel 3

12,8 g 5-Amino-6-(2,4-difluorphenoxy)-1-indanon in 95 ml Pyridin werden bei 0° C mit 8,3 ml Methansulfonylchlorid versetzt. Nach 3 Stunden bei 0° C und 16 Stunden bei 20° C wird eingeeengt, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, die Lösung mit 1 n Salzsäure gewaschen und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes über Kieselgel mit Dichlor-methan- Ethylacetat ergibt 1,2 g 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-bis(methylsulfonyl)-amino-1-indanon vom Schmelzpunkt 190° C (aus Toluol), und danach 8,9 g 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-methylsulfonylamino-1-indanon vom Schmelzpunkt 153° C (aus Ethanol).

Die Ausgangssubstanz für diesen Syntheseschritt kann auf zwei Wegen erhalten werden:

#### Weg 1

a) 13,9 g 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-indanylamino in 93 ml Essigsäure wurden bei 30° C mit 40 ml Acetanhydrid versetzt. Danach wird eine Lösung von 11 g Chromtrioxid in 27 ml Wasser und 17 ml Essigsäure bei 50° C zuge- tropft. Nach weiteren 40 Minuten bei 50° C wird gekühlt, auf Eiswasser gegeben und abgesaugt. Der Rückstand wird

7

Über Kieselgel mit Dichlormethan-Ethylacetat chromatographiert. Dabei werden 9 g 5-Acetylamino-6-(2,4-difluorphenoxy)-1-indanon vom Schmelzpunkt 153° C, danach 4 g des isomeren 6-Acetylamino-5-(2,4-difluorphenoxy)-1-indanon vom Schmelzpunkt 199° C erhalten.

- b) 12,9 g 5-Acetylamino-6-(2,4-difluorphenoxy)-1-indanon werden in 210 ml Ethanol mit 22 ml konzentrierter Salzsäure 2 Stunden gekocht. Danach wird eingeeengt, der Rückstand mit Wasser und Ammoniaklösung versetzt (pH 8) und der Feststoff 5-Amino-6-(2,4-difluorphenoxy)-1-indanon abgesaugt. Ausbeute 11,1 g vom Schmelzpunkt 132° C.

#### Weg 2

- a) 4,58 g 5-(2,4-Difluorphenoxy)-6-nitroindan und 8,2 g Bis-(dimethylamino)-tert.-butoxy-methan werden in 5 ml Dimethylformamid 60 Minuten bei 140° C gerührt. Einengen im Vakuum ergibt rohes 1-Dimethylaminomethylen-5-(2,4-difluorphenoxy)-6-nitroindan.
- b) Dieses wird in Chloroform gelöst, und bei -40° C wird Ozon eingeleitet (12 Minuten, Geschwindigkeit 4,5 g pro Stunde). Nach Einleiten von Stickstoff wird auf Eiswasser gegeben, mit Salzsäure auf pH 3 gebracht, mit Natriumhydrogensulfitlösung gewaschen und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes über Kieselgel mit Chloroform ergibt 250 mg 5-(2,4-Difluorphenoxy)-6-nitro-1-indanon vom Schmelzpunkt 145° C (aus Ethanol).
- c) Dieses wird in 5 ml Ethanol-Dioxan 1:1 gelöst, 250 mg Raney-Nickel werden hinzugefügt und anschließend bei 45° C 100 mg Hydrazinhydrat. Nach 30 Minuten am Rückfluß wird gekühlt, filtriert und eingeeengt. Ausbeute 240 mg 5-Amino-6-(2,4-difluorphenoxy)-1-indanon vom Schmelzpunkt 153° C (aus Ethanol).



Beispiel 4

2,82 g 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-methylsulfonylamino-1-indanon werden in 30 ml Pyridin mit 1,57 g Acetylchlorid versetzt. Nach 20 Stunden bei 20° C wird eingeeengt, mit Wasser versetzt, mit Salzsäure auf pH 6 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird neutral gewaschen, eingeeengt und der Rückstand mit Toluol-Ethanol 99:1 über Kieselgel chromatographiert.

Ausbeute: 2,50 g 5-(N-Acetyl-N-methylsulfonylamino)-6-(2,4-difluorphenoxy)-1-indanon vom Schmelzpunkt 182° C (aus Ethanol).

Beispiel 5

3,53 g 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-methylsulfonylamino-1-indanon werden in 35 ml Methanol und 10 ml 1 N Natronlauge gelöst und bei 5° C portionsweise mit 0,8 g Natriumborhydrid versetzt. Nach 16 Stunden bei 20° C wird eingeeengt, mit 40 ml Wasser und 26 ml 1 N Salzsäure versetzt und abgesaugt. Umkristallisation aus Ethanol ergibt 3,07 g N-[6-(2,4-Difluorphenoxy)-1-hydroxy-5-indanyl]-methansulfonamid vom Schmelzpunkt 127° C.

Beispiel 6

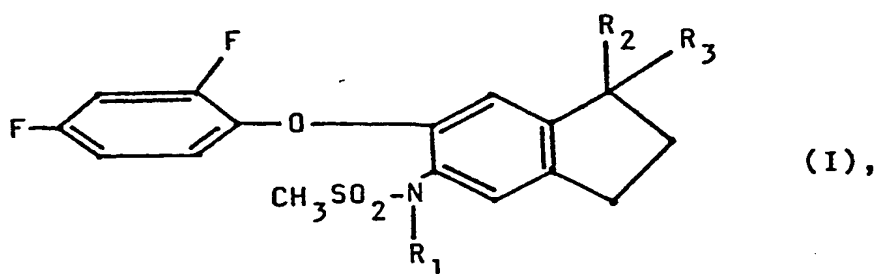
7,06 g 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-methansulfonylamino-1-indanon werden in 100 ml Methanol und 40 ml Wasser mit 3,40 g Natriumacetat-trihydrat und 4 g Hydroxylaminhydrochlorid 3 Stunden gekocht. Nach Abkühlen wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 6,16 g N-[1-Hydroxyimino-6-(2,4-difluorphenoxy)-5-indanyl]-methansulfonamid vom Schmelzpunkt 240° C.

Beispiel 7

3,68 g N-[1-Hydroxyimino-6-(2,4-difluorphenoxy)-5-indanyl]-methansulfonamid werden in 100 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wird mit Ammoniakgas gesättigt, 1 g Raney-Nickel wird hinzugefügt, und es wird bei 90° C hydriert. Kühlen, Filtrieren, Einengen, Versetzen mit ethanolischer Salzsäure, Einengen und Kristallisation mit Ether ergibt 2,99 g N-[1-Amino-6-(2,4-difluorphenoxy)-5-indanyl]-methansulfonamid, Hydrochlorid. Schmelzpunkt 220° C.

# Patentansprüche

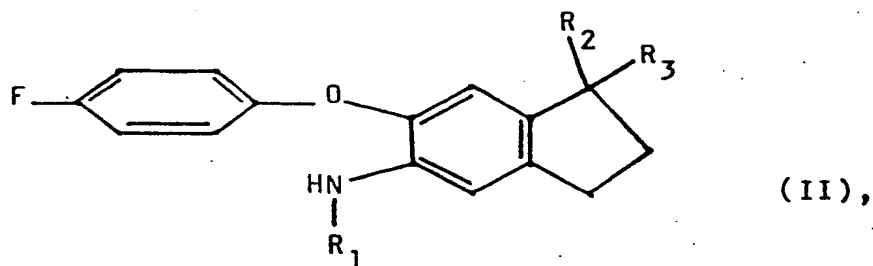
## 1. Indanyl-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

- $R_1$  ein Wasserstoffatom, eine Methansulfonylgruppe, oder eine Acetylgruppe darstellt und worin
- $R_2$  und  $R_3$  gemeinsam eine Oxogruppe, eine Oximinogruppe oder zwei Wasserstoffatome oder  $R_2$  ein Wasserstoffatom und  $R_3$  eine Hydroxygruppe oder eine Aminogruppe bedeuten und falls  $R_3$  eine Aminogruppe darstellt, deren Salze physiologisch unbedenklicher Säuren.
2. N-[6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-indanyl]-methansulfonamid.
  3. N-Acetyl-N-[6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-indanyl]-methansulfonamid.
  4. 6-(2,4-Difluorphenoxy)-5-methylsulfonylamino-1-indanon.
  5. 5-(N-Acetyl-N-methylsulfonyl-amino)-6-(2,4-difluorphenoxy)-1-indanon.

6. N-[6-(2,4-Difluorphenoxy)-1-hydroxy-5-indanyl]-methansulfonamid.
7. N-[1-Amino-6-(2,4-Difluorphenoxy)-1-indanyl]-methansulfonamid-Hydrochlorid.
8. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch ein oder zwei Indanyl-Derivate gemäß Anspruch 1 bis 7 als Wirkstoff.
9. Verfahren zur Herstellung von Indanyl-Derivaten gemäß Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II

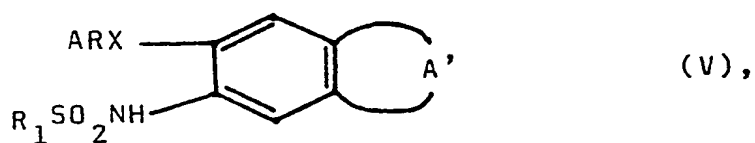


worin

$R_1, R_2$  und  $R_3$  die im Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen

mit Methansulfonsäurechlorid kondensiert, gegebenenfalls Indanyl-Derivate mit  $R_4$  und  $R_5$  in der Bedeutung einer Oxogruppe oder einer Oximinogruppe reduziert oder Indanyl-Derivate der allgemeinen Formel I mit  $R_1$  in der Bedeutung von Wasserstoff acetyliert.

10. Metabolite der Indanyl-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Patentanspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel V



worin

AR, X und  $R_1$  die obengenannte Bedeutung besitzen und  
 A' die Gruppierungen  $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{CHOH}-$  oder  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CO}-$  bedeuten.

11. 3-Hydroxy-5-methylsulfonylamino-6-phenoxy-1-indanon.

12. 1-Hydroxy-5-methylsulfonylamino-6-phenoxy-3-indanon.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**